



P25358.P08

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

Applicant : Keisuke INOUE et al.

Appln No. : 10/849,778

Group Art Unit : 1615

Filed : May 21, 2004

Examiner : Not Yet Assigned

For : CARBOXYLIC COMPOUND AND MEDICINE COMPRISING THE SAME

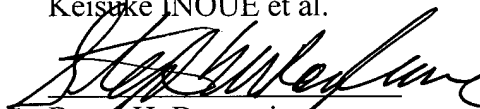
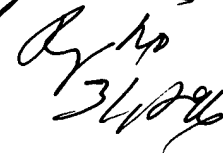
**SUPPLEMENTAL CLAIM OF PRIORITY
SUBMITTING CERTIFIED COPY**

Commissioner for Patents
U.S. Patent and Trademark Office
220 20th Street S.
Customer Window, Mail Stop _____
Crystal Plaza Two, Lobby, Room 1B03
Arlington, VA 22202

Sir:

Further to the Claim of Priority filed May 21, 2004 and as required by 37 C.F.R. 1.55,
Applicant hereby submits a certified copy of the application upon which the right of priority is
granted pursuant to 35 U.S.C. §119, i.e., of Japanese Application No. 2003-154372, filed May 30,
2003.

Respectfully submitted,
Keisuke INOUE et al.


Bruce H. Bernstein
Reg. No. 29,027 

September 20, 2004
GREENBLUM & BERNSTEIN, P.L.C.
1950 Roland Clarke Place
Reston, VA 20191
(703) 716-1191

日本国特許庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
いる事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日 2003年 5月30日
Date of Application:

出願番号 特願2003-154372
Application Number:

[ST. 10/C]: [JP 2003-154372]

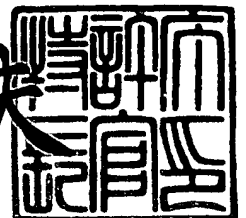
出願人 興和株式会社
Applicant(s):

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

2004年 5月25日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今井康夫



出証番号 出証特2004-3044516

【書類名】 特許願

【整理番号】 A31359M

【提出日】 平成15年 5月30日

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都福生市武蔵野台 1 - 1 2 - 8

 【氏名】 井上 敬介

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都小平市花小金井南町 3 - 3 7 - 2 6 アトレ 1 0 3

 【氏名】 當間 勉

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都東村山市秋津町 1 - 2 5 - 7

 【氏名】 北村 崇博

【発明者】

 【住所又は居所】 東京都東村山市本町 1 - 1 2 - 1 3 - 4 0 6

 【氏名】 山寄 行由

【発明者】

 【住所又は居所】 埼玉県所沢市けやき台 1 - 1 - 1 - 7 0 1

 【氏名】 石川 哲也

【特許出願人】

 【識別番号】 000163006

 【氏名又は名称】 興和株式会社

【代理人】

 【識別番号】 110000109

 【氏名又は名称】 特許業務法人特許事務所サイクス

 【代表者】 今村 正純

【パリ条約による優先権等の主張】

【国名】 アメリカ合衆国

【出願日】 2003年 5月23日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 170347

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

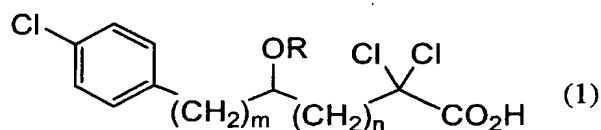
【書類名】 明細書

【発明の名称】 カルボン酸化合物及びこれを含有する医薬

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 次の一般式 (1) :

【化 1】



(式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は水酸基の保護基を示す) で表される化合物、その塩、又はそのエステル。

【請求項 2】 $n + m$ が 9 である請求項 1 に記載の化合物、その塩、又はそのエステル。

【請求項 3】 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-10-ヒドロキシドデカン酸及び2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ヒドロキシドデカン酸からなる群から選ばれる化合物、その塩、又はそのエステル。

【請求項 4】 請求項 1 に記載の一般式 (1) (式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は生理学的に許容される水酸基の保護基を示す) で表わされる化合物、生理学的に許容されるその塩、及び生理学的に許容されるそのエステルからなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

【請求項 5】 高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、及び心疾患から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための請求項 4 に記載の医薬。

【請求項 6】 有効成分である上記の物質と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態の請求項 4 又は 5 に記載の医薬。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、強力な血糖降下作用、血漿インスリン低下作用およびトリグリセライド低下作用を示し、体重増加や肥満を伴わずに、糖尿病、糖尿病合併症、高脂

血症、動脈硬化症等の疾患の予防及び／又は治療を可能にするカルボン酸化合物、及びこれを含有する医薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

糖尿病は、複数の原因により生じる代謝性疾患であり、インスリン分泌不全による1型あるいは末梢組織におけるインスリン感受性低下に伴う2型に大別される。2型糖尿病は肥満や過食などの環境因子を背景として近年急増しており、世界の糖尿病有病率は5%とされる。

【0003】

糖尿病の薬物治療にはインスリンやスルホニルウレア剤が多用されるが、副作用として低血糖や、スルホニルウレア剤では膵臓の疲弊による二次無効を引き起こす。ビグアナイド剤はインスリン感受性を改善し高血糖をわずかに是正するが、乳酸アシドーシスを誘発する場合がある。近年開発されたチアゾリジンジオン系糖尿病治療薬は末梢でのインスリン抵抗性改善効果を有し(Expert Opinion on Investigational Drugs, 9, pp1347-1361, 2000)、低血糖を起こさずに良好な血糖コントロールが可能とされるが、副作用として重篤な肝臓障害等が報告されている。このため、非チアゾリジンジオン系のインスリン抵抗性改善薬が望まれる。

【0004】

一方、非チアゾリジンジオン系の化合物としては、2,2-ジクロロアルカンカルボン酸化合物が、糖尿病モデル動物において血糖値を降下させ、同時に血漿インスリン低下作用および血漿トリグリセライド低下作用を示すことが知られている(European Journal of Medicinal Chemistry, 33, pp775-787, 1998)。高インスリン血症はインスリン抵抗性を示唆するものであり、また高脂血症は糖尿病に併発する脂質代謝異常として動脈硬化のリスクファクターとされる。したがって、これらを是正することは糖尿病および糖尿病合併症の予防および／または治療に重要である。

【0005】

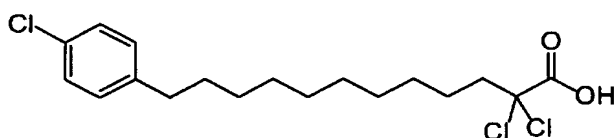
例えば、下記の化合物Aは各種動物モデルにおいて抗糖尿病作用を示し(Eur. J.

Med. Chem., 33, pp.775-787, 1998に記載の化合物3e; Metabolism, 48, pp34-40, 1999)、その効力はチアゾリジンジオン系化合物を上回るとされる。また、チアゾリジンジオン系化合物の作用機序であるPPAR γ 活性化作用を示さないことから(Archives of Toxicology, 73, pp440-450, 1999)、明らかにチアゾリジンジオン系化合物と異なる作用を示し、副作用の軽減につながるものと期待されている。

【0006】

【化2】

化合物A



【発明が解決しようとする課題】

糖尿病および糖尿病合併症の有効な治療のためには、副作用の軽減・回避等の目的のほか、血糖値を容易にコントロールし、他剤との併用における薬物相互作用を避けるための目的で、さらに高活性な化合物あるいは低用量で同等以上の活性を持つ化合物が望まれている。

【0007】

この観点から、化合物Aよりもさらに高活性な化合物あるいは化合物Aよりも低用量で同等以上の活性を持つ化合物は、糖尿病および糖尿病合併症、さらには高脂血症や動脈硬化症の予防および／または治療に有用であることが期待される。

【0008】

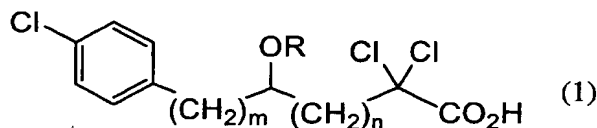
【課題を解決するための手段】

そこで、本発明者はさらに高活性化合物を見出すべく検討した結果、後記一般式(1)で表わされるカルボン酸化合物が、強力な血糖降下作用を有しており、体重増加や肥満を伴わずに糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、動脈硬化症等を予防及び／又は治療するための医薬として有用であることを見出した。本発明は上記の知見を基にして完成された。

【0009】

すなわち、本発明は、次の一般式（１）：

【化３】



（式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は水酸基の保護基を示す）で表される化合物、その塩、又はそのエステルを提供するものである。

【0010】

また、本発明は、上記一般式（１）（式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は生理学的に許容される水酸基の保護基を示す）で表わされる化合物、生理学的に許容されるその塩、及び生理学的に許容されるそのエステルからなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬を提供するものである。

【0011】

上記の医薬は、高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、及び心疾患から選ばれる疾患の予防及び／又は治療のための医薬として用いることができる。この医薬は、好ましくは、有効成分である上記の物質と薬学的に許容される担体とを含有する医薬組成物として提供される。

【0012】

別の観点からは、上記の医薬の製造のための上記一般式（１）（式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は生理学的に許容される水酸基の保護基を示す）で表わされる化合物、生理学的に許容されるその塩、及び生理学的に許容されるそのエステルからなる群から選ばれる物質の使用、並びに高脂血症、動脈硬化症、糖尿病、糖尿病合併症、炎症、及び心疾患から選ばれる疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記一般式（１）（式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は生理学的に許容される水酸基の保護基を示す）で表わされる化合物、生理学的に許容されるその塩、及び生理学的に許容されるそのエステルからなる群から選ば

れる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が本発明により提供される。

【0013】

【発明の実施の形態】

一般式(1)で表わされる化合物の塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、トリアルキルアミン塩等の有機塩基塩；塩酸塩、硫酸塩等の鉱酸塩；酢酸塩等の有機酸塩等が挙げられる。これらのうち、生理学的に許容される塩が好ましい。

【0014】

一般式(1)で表される化合物の生理学的に許容されるエステルは一般式(1)で表される化合物のカルボキシル基により形成されるエステルであり、経口投与における腸管からの吸収率を高め、かつ生体内に吸収された後に容易に加水分解されるエステルが好ましい。例えば、アルキルエステル（該アルキル基は直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせのいずれであってもよく、例えば炭素数1～20個程度であり、アルキル鎖中には酸素原子又は窒素原子などのヘテロ原子及び／又は不飽和結合を1個以上含んでもよく、該鎖上には1又は2個以上の任意の置換基を有していてもよい）やアリールエステルなどを挙げることができる。より具体的には、エチルエステル、フェニルエステル、カルボキシメチルエステル、ジメチルアミノメチルエステル、ピバロイルオキシメチルエステル、エトキシカルボニルオキシエチルエステル、フタリジルエステル、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メチルエステル、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル等が挙げられるが、これらに限定されることはない。また、一般式(1)で表される化合物の生理学的に許容されるアミドを用いることもでき、例えばメチルアミドを挙げることができる。

【0015】

一般式(1)において、Rが示す水酸基の保護基としては、合成的に有用な保護基のほか（このような保護基は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、P. G. M. ブッツ、T. グリーン編、第3版、1

999年、ウィリー、ジョン アンド サンズ刊などを参照することができる)、保護された化合物の腸管からの吸収率を高め、かつ生体内で容易に脱保護されてRが水素原子の化合物を与える保護基を用いることができる。後者の保護基を有する化合物は、種々の目的に応じてプロドラッグとして利用する場合に有用である。例えば、保護基としてアセチル基、パルミトイル基、プロパノイル基、ピバロイル基、サクシニル基、フマリル基、アラニル基、又はジメチルアミノメチルカルボニル基などを挙げることができるが、これらに限定されることはない。

【0016】

一般式(1)において、mは0から4の整数を示し、nは5から9の整数を示すが、m+nが8~10の範囲の整数であることが好ましく、9であることが特に好ましい。mは1から3の整数であることが好ましく、特に好ましくは1又は2である。nは6から9の整数であることが好ましく、特に好ましくは7又は8である。

【0017】

一般式(1)で表される化合物、その塩、又はそのエステルは、水和物に代表される溶媒和物として存在する場合もあるが、任意の溶媒和物も本発明の範囲に含まれる。また、一般式(1)で表される化合物はRが水素原子の場合に不斉炭素を1個有しており、Rの種類により、あるいはエステルの種類により、本発明の化合物(以下、「本発明の化合物」と呼ぶ場合には一般式(1)で表される化合物及びそのエステルを包含する)はさらに1個以上の不斉炭素を有する場合がある。1個以上の不斉炭素に基づく純粋な形態の光学異性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体、あるいはラセミ体などの立体異性体の任意の混合物も本発明の範囲に含まれる。

【0018】

本発明の化合物のうち、好ましい化合物としては、2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-10-ヒドロキシドデカン酸及び2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ヒドロキシドデカン酸、並びに生理学的に許容されるこれらの塩及び生理学的に許容されるこれらのエステルを挙げることができる。

【0019】

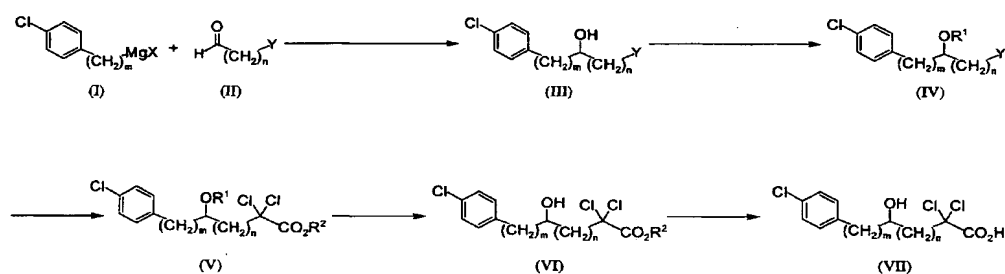
本発明の化合物は、例えば以下の合成ルート 1 に記載の方法により製造することができる。また、本発明の化合物において m が 0 の化合物については、合成ルート 2 に記載の方法によっても製造することができる。さらに、本発明の化合物において m が 1 の化合物については、合成ルート 3 に記載の方法によっても製造することができる。

(以下のスキーム中、 m 及び n は前記と同義であり、 R^1 は水酸基の保護基を示し、 R^2 はアルキル基、アリール基、又はアシル基を示し、 X 及び Y はハロゲン原子を示す。)

【0020】

<合成ルート 1>

【化 4】



【0021】

第一工程：

アルデヒド体 (II) をテトラヒドロフラン (THF)、ジオキサン、エーテル、又はジメトキシエタン等の不活性溶媒に溶解後、不活性ガスの雰囲気下に対応するハライドより調製したグリニャール試薬 (I) の不活性溶媒溶液を添加し、冷却下ないし室温にて 30 分ないし数時間攪拌することで化合物 (III) を製造することができる。

【0022】

第二工程：

化合物 (III) の水酸基をアセチル基、メトキシメチル基等の適当な保護基で保護する工程である。保護基の種類及び導入条件は、例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス、P. G. M. ブッツ、T. グリーン編、第 3 版、1999 年、ウィリー、ジョン アンド サンズ刊などを参照す

ることができる。

【0023】

第三工程：

化合物 (IV) とジクロロ酢酸のエステルとを THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO) 等の溶媒に溶かし、不活性ガスの雰囲気下にアルコキシナトリウム、水素化ナトリウム、リチウムジイソプロピルアミド (LDA) 等の塩基を加え、室温ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することで達成される。

【0024】

第四工程：

化合物 (V) の保護された水酸基を脱保護する工程である。水酸基の脱保護の条件は、例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス、P. G. M. ブッツ、T. グリーン編、第 3 版、1999 年、ウィリー、ジョン アンド サンズ刊などを参照することができる。なお、次の第五工程で脱保護を同時に行うことができる場合があり、そのような場合にはこの第四工程を省略可能である。

【0025】

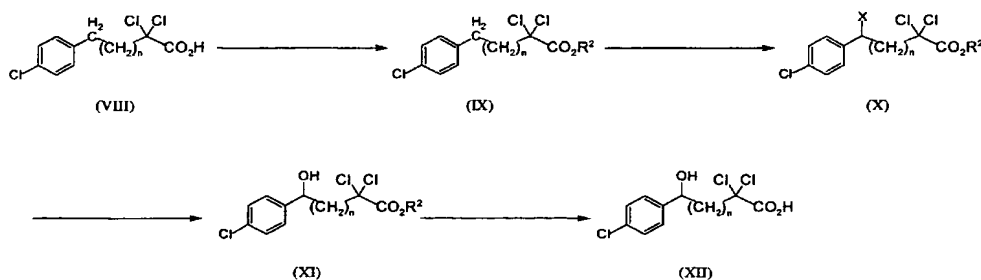
第五工程：

化合物 (VI) をメタノール、エタノール、THF、ジオキサン、1,2-ジメトキシエタン等の溶媒に溶解し、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等の塩基を添加して、冷却下ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌し、塩酸等の酸を加えて酸性にすることで目的物を製造することができる。

【0026】

合成ルート 2

【化5】



【0027】

第一工程：

化合物 (VIII) を常法に従ってエステル化して化合物 (IX) を製造することができる。エステル化法は特に限定されないが、一般的に用いられる活性エステル化法、混合酸無水物法、又は縮合法など適宜の方法により行うことができる。

【0028】

第二工程：

化合物 (IX) を四塩化炭素、シクロヘキサン、ベンゼン等の溶媒に溶解し、N-ブromoコハク酸イミド等のハロゲン化剤を添加し、室温ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することで化合物 (X) を得ることができる。反応を促進するために、過酸化ジベンゾイルやアゾビスイソブチロニトリル等のラジカル開始剤を添加してもよい。

【0029】

第三工程：

化合物 (X) を水、またはアセトン、THF、DMF 等の有機溶媒と水との混合溶媒に溶解し、硝酸銀、過塩素酸銀等の銀塩、あるいは炭酸水素ナトリウムなどの塩基を添加し、冷却下ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することで化合物 (XI) を得ることができる。

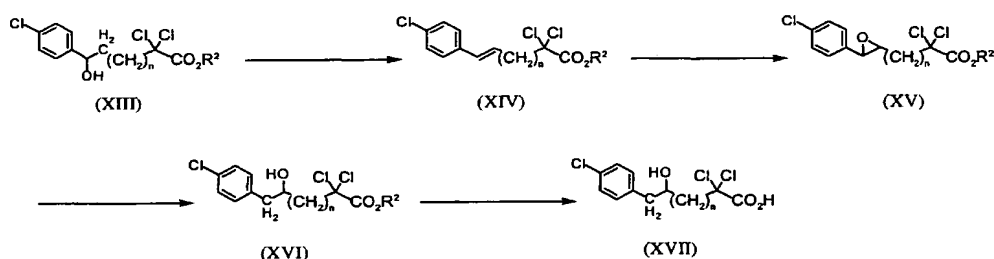
【0030】

第四工程：

合成ルート 1 の第五工程と同様の方法で達成される。

【化6】

合成ルート 3



【0031】

第一工程：

化合物(XIII)を無溶媒で、またはトルエン、アセトン、又はDMSOなどの溶媒に溶解し、硫酸、リン酸、シュウ酸、p-トルエンスルホン酸等の酸を添加し、室温ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することにより化合物(XIV)を得ることができる。

【0032】

第二工程：

化合物(XIV)をクロロホルム、塩化メチレン、ジエチルエーテル等の溶媒に溶解し、あるいは上記の溶液と炭酸水素ナトリウム水溶液等との混合溶液中に過安息香酸、3-クロロ過安息香酸、トリフルオロ過酢酸等の過酸を添加し、冷却下ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することにより化合物(XV)を得ることができる。

【0033】

第三工程：

化合物(XV)をTHF、酢酸エチル、アルコール類、酢酸等の溶媒に溶解し、パラジウム炭素、ラネーニッケル等の触媒を添加し、常圧又は加圧水素雰囲気下、冷却下ないし加熱下に 1 時間ないし 24 時間攪拌することにより化合物(XVI)を得ることができる。

【0034】

第四工程：

合成ルート 1 の第五工程と同様の方法で達成される。

上記の合成ルート 1 ないし 3 の各工程の反応後には、常法に従って後処理を行うことができ、目的物を必要に応じて常法により精製した後に次工程の原料として用いることができる。

【0035】

上記の合成ルートにより得られた本発明の化合物は、必要に応じて再結晶法、カラムクロマトグラフィーなどの通常の精製手段を用いて精製することができる。また必要に応じて、常法によって前記した所望の塩又は溶媒和物にすることもできる。なお、本明細書の実施例には、本発明の化合物の製造方法がさらに具体的かつ詳細に記載されているので、当業者は、上記の一般的な製造方法の説明及び実施例の具体的な説明を参照することにより、適宜の反応試薬、出発原料、及び反応条件を適宜選択し、必要に応じてこれらの方法に適宜の改変ないし修飾を加えることによって、本発明の化合物を容易に製造することができる。

【0036】

本発明の化合物又はその塩は、後記試験例に示すように、*in vivo*評価系において強力な血漿グルコース降下作用を示すことから、糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、動脈硬化症等の予防及び／又は治療のための医薬の有効成分として有用である。この医薬はヒトを含む哺乳類動物に投与可能であり、体重増加や肥満を伴わないという極めて優れた特徴を有している。

【0037】

本発明の医薬は、上記一般式 (1) (式中、 m は 0 から 4 の整数を示し、 n は 5 から 9 の整数を示し、 R は水素原子又は生理学的に許容される水酸基の保護基を示す) で表わされる化合物、生理学的に許容されるその塩、及び生理学的に許容されるそのエステルからなる群から選ばれる物質を有効成分として含む。本発明の医薬としては、上記の有効成分をそのまま用いてもよいが、一般的には、上記の有効成分と 1 又は 2 以上の製剤用添加物とを含む医薬組成物を調製して投与することが好ましい。本発明の医薬としては、上記の有効成分を 2 種以上組み合わせ用いることもできる。

【0038】

本発明の医薬の投与経路は特に限定されず、経口投与又は非経口投与のいずれの

投与経路により投与してもよい。経口投与に適する医薬組成物としては、固形又は液体の医薬組成物のいずれであってもよく、非経口投与に適する医薬組成物としては、例えば、注射剤、点滴剤、坐剤、外用剤、点眼剤、点鼻剤、点耳剤、経皮吸収剤、経粘膜吸収剤などの製剤形態を例示することができる。

【0039】

経口用の固形医薬組成物は、例えば、有効成分である上記の物質に賦形剤を加え、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、又は矯味剤などの製剤用添加物を加えた後、常法により錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤として調製することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、乳糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、デンプン、微結晶セルロース、珪酸等の賦形剤；水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ゼラチン液、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、ポリビニルピロリドン等の結合剤；カンテン末、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド等の崩壊剤；精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレングリコール等の滑沢剤； β -カロチン、黄色三二酸化鉄、カラメル等の着色剤；及び白糖、橙皮等の矯味剤を例示できる。

【0040】

経口用の液体医薬組成物は、有効成分である上記の物質に矯味剤、安定化剤、又は保存剤など製剤用添加物の1種又は2種以上を加え、常法により内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等として調製することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば白糖等の矯味剤；トラガント等の安定化剤；パラオキシ安息香酸エステル等の保存剤が挙げられる。

【0041】

注射剤は、有効成分である上記の物質に安定化剤又は等張化剤等などの製剤用添加物の1種又は2種以上を添加し、常法により皮下、筋肉、又は静脈内投与用の注射剤として製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム等の安定化剤；塩化ナトリウム等の等張化剤を例示できる。

【0042】

坐薬は、有効成分である上記の物質に担体及び界面活性剤などの製剤用添加物を加えて常法により製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ポリエチレングリコール、ハードファット等の担体；ポリソルベート80等の界面活性剤を例示できる。

【0043】

外用剤は、有効成分である上記の物質に基剤、水溶性高分子、溶媒、界面活性剤、又は保存剤等などの製剤用添加物の1種又は2種以上を加えて、常法により液剤、クリーム剤、ゲル剤、軟膏剤等として製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、流動パラフィン、白色ワセリン、精製ラノリン等の基剤；カルボキシビニルポリマー等の水溶性高分子；グリセリン、水等の溶媒；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の界面活性剤；パラオキシ安息香酸エステル等の保存剤が挙げられる。

【0044】

点眼剤は、有効成分である上記の物質に安定化剤、等張化剤、又は保存剤等の製剤用添加物の1種又は2種以上を加えて常法により製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等の安定化剤；塩化ナトリウム等の等張化剤；クロロブタノール等の保存剤を例示できる。

【0045】

点鼻剤は、有効成分である上記の物質に安定化剤、等張化剤、又は保存剤等の製剤用添加物の1種又は2種以上を加えて常法により製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等の安定化剤；塩化ナトリウム等の等張化剤；塩化ベンザルコニウム等の保存剤を例示できる。

【0046】

点耳剤は、有効成分である上記の物質に安定化剤、等張化剤、又は保存剤等の製

剤用添加物の1種又は2種以上を加えて常法により製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ピロ亜硫酸ナトリウム、EDTA等の安定化剤；塩化ナトリウム等の等張化剤；塩化ベンザルコニウム等の保存剤を例示できる。

【0047】

貼付剤は、有効成分である上記の物質に粘着剤、溶媒、架橋剤、又は界面活性剤等の製剤用添加物の1種又は2種以上を加えて常法により含水型貼付剤、プラスター貼付剤等として製造することができる。製剤用添加物としては、当該分野で一般的に使用されているものを用いることができる。例えば、ポリアクリル酸部分中和物、ポリアクリル酸ナトリウム、ポリアクリル酸2-エチルヘキシル、スチレン-イソプレン-スチレンブロック共重合体等の粘着剤；グリセリン、水等の溶媒；ジヒドロキシアルミニウムアミノアセテート、乾燥水酸化アルミニウムゲル等の架橋剤；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル等の界面活性剤を例示できる。

【0048】

本発明の医薬の投与量は特に限定されず、患者の年齢、体重、及び症状、投与形態、投与経路、及び投与回数などによって適宜選択可能である。通常は、有効成分である上記の物質の質量として成人1日あたり0.1~100 mgを投与することができる。本発明の医薬は1日1回又は数回に分けて経口投与又は非経口投与することができる。

【0049】

【実施例】

以下、実施例により本発明をさらに具体的に説明するが、本発明の範囲はこれらの実施例に限定されるものではない。

例1

(1) 10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-5-デカノール の合成

マグネシウム (591 mg, 24.31 mmol) に無水THF 5 mLを加えてアルゴン雰囲気下、室温で攪拌し、よう素 (10 mg) を加え茶褐色がほぼ消失するまで2時間攪拌した。反応液に4-(4-ブロモブチル)クロルベンゼン (6.02 g, 24.32 mmol) の無

水THF 10 mL溶液を10分間かけて滴下した。滴下終了後室温で3時間攪拌を続けグリニャール試薬を調製した。

6-ブロモヘキサナール(4.79 g, 49.58 mmol)を無水THF 10 mLに溶解し氷冷下攪拌した。この溶液に調製したグリニャール試薬を10分かけて滴下した。反応液を室温に戻し、18時間攪拌を続けた。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、精製水20 mLと飽和食塩水20 mLをゆっくり加えて20分間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル (50 mL, 100 mL, 20 mL×2) で抽出し、次いで抽出液を精製水20mLで1回、飽和食塩水30 mLで1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡緑色油状物 16.54 g を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=10/1) で精製し、目的化合物 (3.14 g, 収率37.1%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.67 (12H, m), 1.87 (2H, tt, $J=7, 7\text{Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.41 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

【0050】

(2) 5-アセトキシ-10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)デカンの合成

10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-5-デカノール (3.14 g, 9.03 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (111 mg, 0.903 mmol)及びピリジン (3.97 g, 18.1 mmol) をジクロルメタン 50 mLに溶解した。この溶液を水冷冷却し、10分間攪拌後、アセチルクロリド (851 mg, 10.8 mmol) のジクロルメタン溶液 50 mLを10分かけて滴下し、滴下終了後室温でさらに3時間攪拌した。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、2 mol/L塩酸20 mLと飽和食塩水20 mLをゆっくり加えて5分間攪拌した。有機層を抽出後、水層からさらにクロロホルム 100 mLで2回抽出した。抽出液を合わせて精製水30 mLで1回、飽和食塩水30 mLで1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡黄色油状物 4.33 g を得た。得られた粗生成物をシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、目的化合物 (3.50 g, 収率99.4%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.65 (12H, m), 1.84 (2H, tt, $J=7$, 7Hz), 2.02 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.39 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.85 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8$ Hz).

【0 0 5 1】

(3) 8-アセトキシ-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチルの合成

5-アセトキシ-10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)デカン (3.50 g, 8.97 mmol) を DMF 50 mL に溶解しアルゴンガス雰囲気下、室温にて攪拌した。これにジクロロ酢酸メチル (5.14 g, 35.9 mmol) を加え氷冷冷却した。この溶液に水素化ナトリウム (1.50 g, 35.9 mmol) を一度に加え1時間攪拌し、さらに室温にて36時間攪拌を続けた。

反応液を氷冷冷却下、飽和食塩水 20 mL をゆっくり加えて5分間攪拌した。さらに水 80 mL を加えた後、ジエチルエーテル 50 mL で3回抽出し、次いで抽出液を精製水 50 mL で1回、飽和食塩水 50 mL で1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡黄色油状物 6.24 g を得た。これをシリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー (溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、目的化合物 (1.43 g, 収率35.5%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.42 (6H, m), 1.46-1.66 (8H, m), 2.03 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.85 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9$ Hz).

【0 0 5 2】

(4) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-8-ヒドロキシドデカン酸の合成

8-アセトキシ-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチル (1.43 g, 3.17 mmol) をメタノール 40 mL に溶解し氷冷下攪拌した。この溶液に2 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (15.9 mL, 31.7 mmol) を加え15分間攪拌し、室温下でさらに20時間攪拌した。

反応終了後、反応液を氷冷冷却下、飽和食塩水 20 mL と 2 mol/L 塩酸 20 mL を滴下して酸性にし、クロロホルム 100 mL で3回抽出し、次いで抽出液を精製水 50 mL で1回、飽和食塩水 50 mL で1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生

成物として淡黄色油状物 1.68 g を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 クロロホルム/メタノール=20/1~2/1）で精製し、目的化合物(749 mg, 収率59.7%)を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.77(14H, m), 2.43(2H, m), 2.58(2H, t, $J = 8\text{Hz}$), 3.67(1H, br), 7.09(2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.23(2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【 0 0 5 3 】

例 2

(1) 10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-3-デカノールの合成

マグネシウム (1.07g, 44.0mmol) に無水THF 20 mLを加えてアルゴン雰囲気下、室温で攪拌し、ヨウ素 (10 mg) を加え茶褐色がほぼ消失するまで2時間攪拌した。この反応液に4-(2-ブロモエチル)クロルベンゼン (9.62 g, 43.8 mmol) の無水THF 20 mL溶液をゆっくり加え3時間攪拌を続けグリニャール試薬を調製した。

8-ブロモ-1-オクタナール(10.27 g, 49.6 mmol)をアルゴン雰囲気下無水THF 30 mLに溶解し氷冷下攪拌した。この溶液に調製したグリニャール試薬を15分かけて滴下した。反応液を室温に戻し、16時間攪拌を続けた。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、精製水20 mLと飽和食塩水20 mLをゆっくり加えて20分間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル 100 mLで2回抽出し、次いで抽出液を精製水30 mLで1回、飽和食塩水30 mLで1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡緑色油状物 16.54 g を得た。この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 n-ヘキサン/ 酢酸エチル=8/1 ~ 4/1）で精製し、目的化合物 (5.85 g, 収率38.3%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.76(12H, m), 1.80-1.88(2H, m), 2.56-2.69(1H, m), 2.70-2.81(1H, m), 3.40(2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 3.51-3.66(1H, m), 7.12(2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

【 0 0 5 4 】

(2) 3-アセトキシ-10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)デカンの合成

10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)-3-デカノール (5.85 g, 16.8 mmol) をジクロロメタン 50 mLに溶解した。この溶液を氷冷冷却し、4-ジメチルアミノピリジン

(205 mg, 1.68 mmol) 及びピリジン (7.38 g, 33.62 mmol) を加え 10 分間攪拌した。この溶液にアセチルクロリド (1.58 g, 20.13 mmol) のジクロルメタン溶液 50 mL を 5 分かけて滴下し、そのまま 20 分間攪拌し、室温でさらに 30 分間攪拌した。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、2 mol/L 塩酸 20 mL と飽和食塩水 20 mL をゆっくり加えて 5 分間攪拌した。これを酢酸エチル 200 mL で 2 回抽出し、次いで抽出液を精製水 30 mL で 1 回、飽和食塩水 30 mL で 1 回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡黄色油状物 7.02 g を得た。得られた粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1) で精製し、目的化合物 (5.17 g, 収率 78.8%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.60 (10H, m), 1.76-1.89 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.51-2.68 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 4.86-4.94 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【0055】

(3) 10-アセトキシ-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチルの合成

3-アセトキシ-10-ブロモ-1-(4-クロロフェニル)デカン (5.17 g, 13.26 mmol) を DMF 50 mL に溶解しアルゴン雰囲気下、室温にて攪拌した。この溶液にジクロロ酢酸メチル (5.69 g, 39.80 mmol) を加えて 10 分間攪拌し、 -10°C にてさらに 10 分間攪拌した。反応液に水素化ナトリウム (1.74 g, 39.79 mmol) をすばやく加えて 1 時間攪拌し、さらに室温にて 15 時間攪拌を続けた。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、飽和食塩水 20 mL をゆっくり加えて 5 分間攪拌した。この混合物をジエチルエーテル 200 mL で 2 回抽出し、次いで抽出液を精製水 30 mL で 1 回、飽和食塩水 30 mL で 1 回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡黄色油状物 6.39 g を得た。この粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 n-ヘキサン/アセトン=20/1) で精製し、目的化合物 (1.68 g, 収率 28.0%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.65 (12H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.37-2.46 (2H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.86-4.96 (1H, m), 7.10 (2H,

d, $J = 9\text{Hz}$), 7.24(2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

【0056】

(4) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-10-ヒドロキシドデカン酸の合成
10-アセトキシ-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチル (1.68 g, 3.72 mmol) をメタノール40 mLに溶解し氷冷下撹拌した。これに2 mol/L水酸化リチウム水溶液 (18.6 mL, 37.2 mmol)を加え10分間撹拌し、室温下でさらに16時間撹拌した。

反応終了後、反応液を水冷冷却下、飽和食塩水20 mLと 2 mol/L塩酸 20 mL を滴下して酸性にし、クロロホルム 150 mLで3回抽出し、次いで抽出液を精製水30 mLで1回、飽和食塩水30 mLで1回洗浄し硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として淡黄色油状物 1.68 g を得た。

この油状物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出液 クロロホルム/メタノール=10/1~2/1) で精製した。目的物を含むフラクションを減圧濃縮後クロロホルム300 mLに溶解し飽和食塩水30 mLと 2 mol/L塩酸 30 mLの混合液で洗浄し、次いで精製水50 mLで1回、飽和食塩水50 mLで1回洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥後減圧濃縮し、粗生成物として無色油状物 1.32 g を得た。この油状物にn-ヘキサンを加えて結晶化させ、白色結晶性粉末1.30 gを得た。この粗結晶を酢酸エチル-n-ヘキサン混合溶媒より再結晶し目的化合物 (1.00 g, 収率67.9%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.52(10H, m), 1.54-1.63(2H, m), 1.71-1.79(2H, m), 2.41-2.47(2H, m), 2.60-2.69(1H, m), 2.72-2.81(1H, m), 3.67(1H, br), 7.12(2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.25(2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【0057】

例 3

(1) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチルの合成
2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸 (47.3 g, 124.5 mmol) をメタノール1000 mL に溶解し、硫酸(6.10 g, 62.19 mmol)を加えて 24時間加熱還流撹拌した。

反応液を冷却後、減圧濃縮し、クロロホルム500 mL、水500 mL を加え、有機層

を抽出した。水層よりさらにクロロホルムで抽出 (100 mL×3) 後、有機層を合わせて、水洗 (200 mL)、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧にて溶媒留去し、粗目的化合物 (47.35 g, 収率 96.6%) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.40 (12H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 2.41 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J=8\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 7.10 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J=8\text{Hz}$).

【0058】

(2) 12-ブromo-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチルの合成
粗2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチル (47.25 g, 120.0 mmol) を四塩化炭素500 mLにて溶解し、N-ブromoこはく酸イミド 22.42 g (126.0 mmol)、2,2'-アゾイソブチロニトリル39.4 mg (0.24 mmol) を加え、アルゴン雰囲気下1時間加熱還流撹拌した。反応液を冷却後、減圧濃縮し、酢酸エチル800 mLに溶かし、水洗 (200 mL×3)、飽和食塩水洗 (200 mL) 後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。この溶液を減圧にて溶媒留去し、粗目的化合物 (57.35 g, 定量的) を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.62 (14H, m), 2.10 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.41 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.90 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

【0059】

(3) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-12-ヒドロキシドデカン酸メチルの合成

粗12-ブromo-2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)ドデカン酸メチル (57.35 g, 120.0 mmol) をアセトン1000 mL-水 200 mLの混合溶媒にて溶解した。この溶液に40%過塩素酸銀水溶液 68.4 mL (132 mmol) を室温で10分間かけて滴下し、滴下終了後室温で90分間撹拌した。反応液に飽和食塩水200 mLを加え、30分間撹拌後不溶物を濾去した。濾液から減圧にてアセトンを留去した後、不溶物を酢酸エチル500 mLで洗った洗液と合わせ、有機層を抽出した。水層より更に酢酸エチルにて抽出 (200 mL×2) 後、有機層を水 (200 mL) 及び飽和食塩水 (200 mL) で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧にて溶媒留

去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 n-ヘキサン/アセトン=8/1~2/1）で精製し、目的化合物（28.97 g, 収率58.9%）を淡黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.44 (12H, m), 1.51-1.83 (4H, m), 2.40 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.65 (1H, br), 7.27 (2H, d, $J=6\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=6\text{Hz}$).

【0060】

(4) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-12-ヒドロキシドデカン酸の合成

2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-12-ヒドロキシドデカン酸メチル (28.88 g, 70.48 mmol) をメタノール 300 mL にて溶解し、2 mol/L 水酸化リチウム水溶液 (70.5 mL, 141 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。減圧にて反応液からメタノールを留去した後、水 200 mL を加え、氷冷下 2 mol/L 塩酸を滴下し酸性とした。

この混合物にクロロホルム-メタノール10:1の混液 800 mL を加えて有機層を抽出し、水層よりさらにクロロホルム-メタノール10:1の混液で抽出 (200 mL \times 3) した。有機層を水 (100 mL) 及び飽和食塩水 (100 mL) で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し、減圧にて溶媒留去して無色油状物を得た。この油状物に種晶を接種し、さらに攪拌下減圧乾燥して粗目的物 27.80 g を白色結晶性粉末として得た。これをジエチルエーテル-n-ヘキサンの混液より再結晶し、目的化合物 (16.00 g, 収率57.4%) を白色結晶性粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.45 (12H, m), 1.57 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.45 (2H, m), 4.03-5.01 (1H, br), 4.70 (1H, dd, $J=8, 6\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J=9\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J=9\text{Hz}$).

【0061】

例 4

(1) メチル 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ドデセノエートの合成

2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-12-ヒドロキシドデカン酸メチル (8.89 g, 21.91 mmol) をトルエン 300 mL に溶解し、p-トルエンスルホン酸一水和物 (1.67 g, 8.78 mmol) を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液に水 200 mL、飽和重曹水 10 mL を加えて洗浄し、水層をさらに酢酸エチル 100 mL で抽出した。有

機層を合わせて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、抽出液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 酢酸エチル/n-ヘキサン=1/1）で精製した。溶媒を減圧留去し、目的化合物（8.38 g, 収率97.6%）を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.41(8H, m), 1.42-1.51(2H, m), 1.52-1.63(2H, m), 2.14-2.25(2H, m), 2.37-2.48(2H, m), 3.89(3H, s), 6.20(1H, dt, $J = 16$, 7Hz), 6.32(1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.22-7.30(4H, m).

【0062】

(2) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11,12-エポキシドデカン酸メチルの合成

メチル 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ドデセノエート (8.38 g, 21.39 mmol) をクロロホルム 200 mL に溶解し、3-クロロ過安息香酸 (7.38 g, 42.77 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液を5%チオ硫酸ナトリウム溶液 200 mL、飽和食塩水 200 mL の順に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、淡黄色結晶の残留物 12.24 g を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 n-ヘキサン/クロロホルム=1/9）で精製し、目的化合物 (8.30 g, 収率95.2%) を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.41(8H, m), 1.42-1.62(4H, m), 1.62-1.72(2H, m), 2.36-2.46(2H, m), 2.89(1H, td, $J = 6$, 2Hz), 3.58(1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 3.89(3H, s), 7.16-7.22(2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.28-7.33(2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

【0063】

(3) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ヒドロキシドデカン酸メチルの合成

2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11,12-エポキシドデカン酸メチル (6.87 g, 16.85 mmol) を酢酸エチル 200 mL に溶解し、 -12°C にて10%パラジウム炭素触媒 (1.37 g) を加え、水素ガス雰囲気下同温度で1時間攪拌した。パラジウム炭素を濾別し、濾過物を酢酸エチル60 mLで洗浄した。濾液を減圧留去し、無色油状物の残留物6.89 gを得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出液 n-ヘキサン/酢酸エチル=8/1~4/1）で精製し、目的化合物 (6.27 g, 収率90.8%)

を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.64 (14H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.63 (1H, dd, $J = 14, 8\text{Hz}$), 2.79 (1H, dd, $J = 14, 4\text{Hz}$), 3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.15 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.28 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【0064】

(4) 2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ヒドロキシドデカン酸の合成
2,2-ジクロロ-12-(4-クロロフェニル)-11-ヒドロキシドデカン酸メチル (4.62 g, 11.27 mmol) をメタノール 25 mL に溶解し、氷水冷却下 2 mol/L 水酸化リチウム溶液 (11.3 mL, 22.60 mmol) を約5分間かけて滴下し、同温度で30分間攪拌した。反応液に飽和食塩水 75 mL を加え、氷水冷却下 2 mol/L 塩酸 15 mL を滴下し酸性にし、クロロホルムで抽出 (50 mL、20 mL \times 2) した。有機層を合わせ飽和食塩水 100 mL で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧留去した。この残留物に *n*-ヘキサン 100 mL を加え氷水冷却下攪拌して結晶化し、結晶を濾取、*n*-ヘキサン洗浄、風乾し、無色結晶性粉末 4.41 g 得た。この結晶を酢酸エチル 5 mL-*n*-ヘキサン 40 mL の混液から再結晶し、目的化合物 (4.01 g, 収率 89.9%) を無色微小針状晶として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.42 (10H, m), 1.42-1.65 (4H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.67 (1H, dd, $J = 14, 8\text{Hz}$), 2.81 (1H, dd, $J = 14, 4\text{Hz}$), 3.86 (1H, m), 7.15 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

【0065】

試験例 1

本発明の化合物および比較化合物として前記の化合物 A および塩酸ピオグリタゾンの *in vivo* における血漿グルコース、インスリン、トリグリセライド低下作用を以下の方法で測定した (Metabolism, 48, pp34-40, 1999, Journal of Medical Chemistry, 44, pp2601-2611, 2001)。

(1) 測定方法

試験動物として、ジャクソン・ラボラトリー (米国) で開発され、肥満、高脂血症、高インスリン血症及びインスリン抵抗性モデルとして知られている C57BL/KsJ db/db マウス (Journal of Clinical Investigation, 85, pp962-967, 1990) を用

いた。

【0 0 6 6】

7週齢のdb/dbマウスからヘパリン処理毛細管を用いて眼窩静脈叢から採血し、遠心分離後に血漿を採取して血漿グルコース濃度、インスリン濃度およびトリグリセライド濃度を測定して群分けを行った。採血翌日より化合物の投与を開始し、14日間1日1回経口投与した。投与開始14日目の化合物投与2時間後に眼窩静脈叢から採血した。血漿を採取して血漿グルコース濃度、インスリン濃度およびトリグリセライド濃度を測定した。

また、血漿グルコース濃度については、本発明の化合物と比較化合物の効力比を明らかにするため、媒体投与における平均値を 100%とした時にそれぞれ25%低下させる投与量(ED₂₅)を本発明化合物と比較化合物それぞれについて求め比較した (Arznimittel-Forschung, 40, pp156-162, 1990)。

【0 0 6 7】

(2) 結果

表 1 に本発明化合物および比較化合物の血漿グルコース、インスリン、およびトリグリセライド低下活性を示す。表 1 に示された結果から、本発明化合物は化合物Aや塩酸ピオグリタゾンよりも優れた血漿グルコース、インスリン、トリグリセライド低下作用を示すことがわかる。

【0 0 6 8】

【表 1】

血漿グルコース、インスリンおよびトリグリセライド低下率

被験化合物	投与用量 (mg/kg)	血漿グルコー ス低下率	血漿インスリ ン低下率	血漿トリグリセ ライド低下率
例 2(4)	3	44.4±17.0	-12.5±58.1	53.2±6.9
	10	66.6±4.1	39.1±21.3	54.1±5.5
	30	75.2±3.1	64.3±10.1	55.7±6.3
例 3(4)	3	29.3±28.7	-2.8±46.6	23.2±24.7
	10	53.4±14.7	39.0±10.3	40.6±8.9
	30	74.5±3.0	61.7±18.5	25.8±24.7
例 4(4)	3	35.0±21.2	-19.8±71.8	45.5±13.9
	10	65.2±8.0	20.3±24.9	58.8±3.7
	30	67.2±6.8	51.1±20.2	54.1±6.6
化合物 A	1	-5.0±19.5	0.7±77.6	23.4±15.3
	3	25.4±17.7	7.4±18.7	27.5±17.5
	10	65.3±5.0	10.7±61.6	54.6±4.1
塩酸ピオグリ タゾン	3	13.4±18.3	-24.7±119.3	9.4±15.9
	10	22.3±22.8	-18.7±52.5	25.4±16.9
	30	45.2±21.2	13.9±22.7	38.2±8.1

【0069】

本発明の化合物は低用量から作用が認められることから、血漿グルコース低下作用について、ED₂₅値を算出して作用発現用量の比較を行った。表 2 に本発明の化合物と比較化合物のグルコース低下作用の効力比をED₂₅値でまとめた。本発明の化合物のうち、例2(4)の化合物では0.6 mg/kg、例4(4)の化合物では1.1 mg/kgであるのに対し、化合物 A では2.8 mg/kgであった。この結果から、本発明の化合物は化合物 A に比べて2.5～4.7倍の血漿グルコース低下作用を示すことがわかる。

【0070】

【表 2】

血漿グルコース低下作用 (ED ₂₅)	
実施例	ED ₂₅ (mg/kg)
例 2(4)	0.6
例 3(4)	2.4
例 4(4)	1.1
化合物 A	2.8
塩酸ピオグリタゾン	8.3

【0071】

【発明の効果】

上記一般式(1)で表わされる化合物、その塩、及びそのエステルは、強力な血糖降下作用、血漿インスリン低下作用、及びトリグリセライド低下作用を有しており、体重増加や肥満を伴わずに、糖尿病、糖尿病合併症、高脂血症、及び動脈硬化症等の疾患の予防及び／又は治療を可能にする医薬の有効成分として有用である。

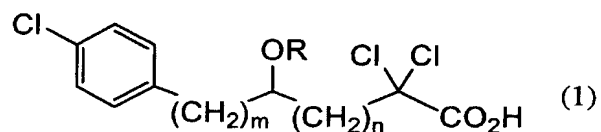
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 血糖降下作用、血漿インスリン低下作用、及びトリグリセライド低下作用を有し、糖尿病、糖尿病合併症、又は高脂血などの予防及び／又は治療に有用な化合物を提供する。

【解決手段】 次の一般式 (1) :

【化1】



(式中、mは 0 から 4 の整数を示し、nは 5 から 9 の整数を示し、Rは水素原子又は水酸基の保護基を示す) で表される化合物、その塩、又はそのエステル。

特願 2 0 0 3 - 1 5 4 3 7 2

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 6 3 0 0 6]

1. 変更年月日	1 9 9 0 年 8 月 2 0 日
[変更理由]	新規登録
住 所	愛知県名古屋市中区錦 3 丁目 6 番 2 9 号
氏 名	興和株式会社



VERIFICATION OF TRANSLATION

I, Yumiko YAMADA, Patent Attorney, of SIKs & Co., 8th Floor, Kyobashi-Nisshoku Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome, Chuo-ku, Tokyo 104-0031 JAPAN declare that I am well acquainted with both the Japanese and English languages, and that the attached is an accurate translation, to the best of my knowledge and ability, of the Japanese Patent Application entitled "Carboxylic compound and Medicine comprising the same" filed in the United States Patent and Trademark Office on May 23, 2003, which was awarded Serial Number 60/472,737.

Date: September 14, 2004

Yumiko Yamada

Yumiko YAMADA



SPECIFICATION

Carboxylic compound and medicine comprising the same

Technical Field

The present invention relates to a carboxylic compound which exerts potent hypoglycemic action, plasma insulin decreasing action, and triglyceride decreasing action, and enables preventive and/or therapeutic treatment of diseases such as diabetes, complications of diabetes, hyperlipemia, and atherosclerosis, without causing weight gain or obesity. The present invention also relates to a medicine comprising the compound.

Background Art

Diabetes, which is a metabolic disorder caused by plural factors, is roughly classified into Type I diabetes caused by failure of insulin secretion and Type II diabetes resulting from decline of insulin sensitivity in peripheral tissues. A rapid increase of Type II diabetes has been recognized in recent years, attributable to environmental factors such as obesity and hyperphagia as background factors. Diabetes prevalence rate in the world is estimated to be 5%.

Insulin and sulfonylurea agents are frequently used for medicinal treatments of diabetes. However, insulin and sulfonylurea agents induce hypoglycemia as a side effect and sulfonylurea agents also induce secondary pancreatic failure because of exhaustion of pancreas. Biguanide agents improve the insulin sensitivity and slightly normalize hyperglycemia, however, the agents have possibility to induce lactic acidosis. A thiazolidinedione type therapeutic medicine for diabetes, which has been recently developed, has an improving effect on insulin resistance in periphery (Expert Opinion on Investigational Drugs, 9, pp1347-1361, 2000), and is considered to achieve suitable blood glucose control without causing hypoglycemia. However, the medicine is reported to have side effects such as serious hepatic disorder. Therefore, a non-thiazolidinedione type medicine for improving insulin resistance is desired.

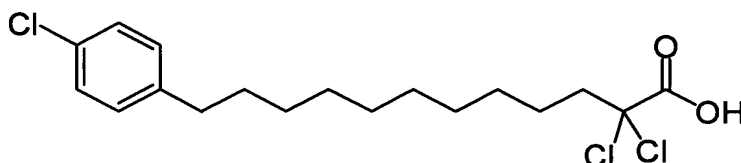
As a non-thiazolidinedione type compound, 2,2-dichloroalkanecarboxylic acid compound is known to lower a blood glucose level in a diabetes-model animal,

and also exhibit decreasing actions of plasma insulin and plasma triglycerides (European Journal of Medicinal Chemistry, 33, pp775-787, 1998).

Hyperinsulinemia suggests the presence of insulin resistance, and hyperlipemia, as a dysfunction of lipid metabolism with diabetes, is considered to be a risk factor of atherosclerosis. Therefore, improvements of the above symptoms are important for preventive and/or therapeutic treatment of diabetes and complications of diabetes.

For example, the following Compound A exert anti-diabetes actions in various animal models (Compound 3e described in Eur. J. Med. Chem., 33, pp.775-787, 1998; Metabolism, 48, pp 34-40, 1999), and effectiveness thereof is considered to be superior to that of thiazolidinedione type compounds. Compound A has no PPAR γ activating action which is the mode of action of thiazolidinedione type compounds. Therefore, Compound A has an apparently different action from that of thiazolidinedione type compounds, and is expected to achieve reduction of side effects.

Compound A



Disclosure of the Invention

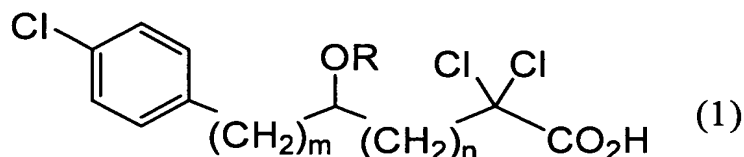
In order to achieve effective treatment of diabetes and complications of diabetes, a compound is desired which has higher activity or has equal or higher activity at a lower dose to easily control a blood glucose level and to avoid drug interactions under combination with other agents, as well as to reduce or eliminate side effects.

From the forgoing point of view, a compound which is more potent than Compound A or has the same level of activity at a lower dose as compared with Compound A is expected to be useful for preventive and/or therapeutic treatment of diabetes and complications of diabetes, and moreover, hyperlipemia and atherosclerosis.

The inventors of the present invention made researches to find a more active compound. As a result, the inventors found that a carboxylic compound

represented by the following general formula (1) has a potent hypoglycemic action and is useful as a medicine for preventive and/or therapeutic treatment of diabetes, complications of diabetes, hyperlipemia, atherosclerosis and others, without causing weight gain or obesity. The present invention was achieved on the basis of the above findings.

The present invention thus provides a compound represented by the following general formula (1):



(wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a protective group of hydroxyl group), a salt thereof, or an ester thereof.

The present invention also provides a medicine which comprises as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a compound represented by the aforementioned general formula (1)(wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a physiologically acceptable protective group of hydroxyl group), a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof.

The aforementioned medicine can be used as a medicine for preventive and/or therapeutic treatment of a disease selected from the group consisting of hyperlipemia, atherosclerosis, diabetes, complications of diabetes, inflammation, and cardiopathy. The medicine is preferably provided as a pharmaceutical composition comprising the aforementioned substance as an active ingredient and a pharmaceutically acceptable carrier.

From another aspect, the present invention provides a use of a substance selected from the group consisting of a compound represented by the aforementioned general formula (1)(wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a physiologically acceptable protective group of hydroxyl group), a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof for the manufacture of the aforementioned

medicine, and a method for preventive and/or therapeutic treatment of a disease selected from the group consisting of hyperlipemia, atherosclerosis, diabetes, complications of diabetes, inflammation, and cardiopathy which comprises the step of administering to a mammal including human an effective amount for preventive and/or therapeutic treatment of a substance selected from the group consisting of a compound represented by the aforementioned general formula (1) (wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a physiologically acceptable protective group of hydroxyl group), a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof.

Best Mode for Carrying out the Invention

As the salt of the compound represented by the general formula (1), examples include salts of alkali metals such as sodium salt and potassium salt; salts of alkaline earth metals such as calcium salt and magnesium salt; organic base salts such as ammonium salt and trialkylamine salt; mineral acid salts such as hydrochloride and sulfate; organic acid salts such as acetate. Among these examples, physiologically acceptable salts are preferred.

The physiologically acceptable ester of the compound represented by the general formula (1) is an ester formed from the carboxyl group of the compound represented by the general formula (1), and preferred to be an ester that increase an absorption rate from intestinal canal in oral administration and is susceptible to hydrolysis after being absorbed in vivo. Examples include an alkyl ester (the alkyl group may be linear, branched, cyclic, or combinations thereof, for example the alkyl group has 1 to 20 carbon atoms, the alkyl group may contain a hetero atom such as oxygen atom and nitrogen atom on the alkyl chain and/or one or more unsaturated bond, and may have one or more optional substituents on the alkyl chain) and an aryl ester. More specifically, examples include ethyl ester, phenyl ester, carboxymethyl ester, dimethylaminomethyl ester, pivaloyloxymethyl ester, ethoxycarbonyloxyethyl ester, phthalidyl ester, (5-methyl-2-oxo-1,3-dioxolen-4-yl) methyl ester, cyclohexyloxycarbonylethyl ester. However, the esters are not limited to these examples. Further, the physiologically acceptable amides of the compound represented by the general formula (1) may be used. An example includes methyl

amide.

In the general formula (1), as a protective group of hydroxy group represented by R, a protective group which is synthetically useful (for such a protective group, "Protective Groups in Organic Synthesis," edited by P. G. M. Wuts and T. W. Greene, the 3rd edition, John Wiley & Sons, Inc. (1999) can be referred to), and further a protective group may be used which increase absorption rate of the protected compound from intestinal canal and is susceptible to deprotection in vivo to give the compound wherein R is hydrogen atom. The compound which has a protective group of the latter class is useful when the compound is used as a prodrug depending on variety of purposes. As the protective group, examples include acetyl group, palmitoyl group, propanoyl group, pivaloyl group, succinyl group, fumaryl group, alanyl group, and dimethylaminomethylcarbonyl group, however the protective group is not limited to these examples.

In the general formula (1), symbol m represents an integer of 0 to 4, symbol n represents an integer of 5 to 9, and $m+n$ is preferable in a range of 8 to 10, more preferably 9. Symbol m is preferably an integer of 1 to 3, more preferably 1 or 2. Symbol n is preferably an integer of 6 to 9, more preferably 7 or 8.

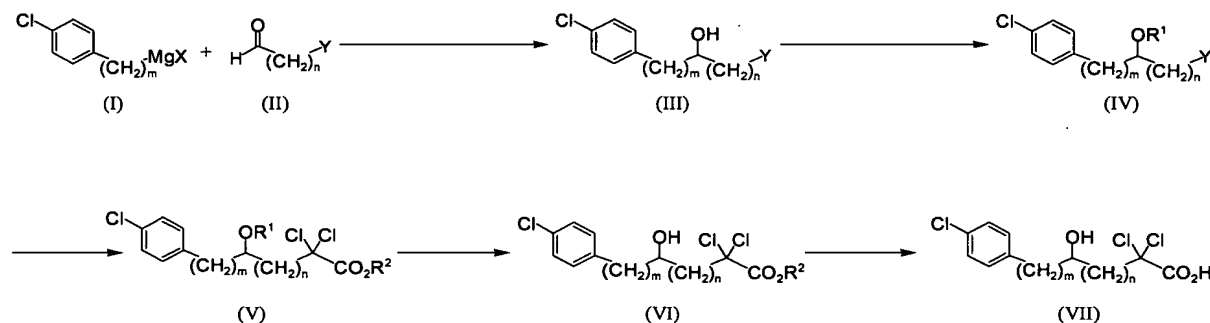
The compound represented by general formula (1), a salt thereof, or an ester thereof may exist as a solvate which includes typically a hydrate, and any solvate falls within the scope of the present invention. Further, the compound represented by general formula (1) has one asymmetric carbon when R is hydrogen atom, and the compound of the present invention (hereinafter when "the compound of the present invention" is referred to, the term encompasses the compound represented by general formula (1) and an ester thereof) may have another one or more asymmetric carbons depending on the type of R or the ester. Stereoisomers in a pure form such as optical isomer and diastereoisomers based on one or more asymmetric carbons and any mixtures of stereoisomers such as racemates fall within the scope of the present invention.

Among the compounds of the present invention, preferable examples include 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-10-hydroxydodecanoic acid, 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-hydroxydodecanoic acid and a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof.

The compound of the present invention can be prepared, for example, by the

method described in the following preparation route 1. The compound of the present invention wherein m is 0 can also be prepared by the method described in the preparation route 2. Further, the compound of the present invention wherein m is 1 can also be prepared by the method described in the preparation route 3. (In the following scheme, each of m and n represents the same meaning as that mentioned above, R¹ represents a protective group of hydroxy group, R² represents an alkyl group, an aryl group, or allyl group, and each of X and Y represents a halogen atom.)

<Preparation route 1>



Step 1:

Aldehyde compound (II) is dissolved in an inert solvent such as tetrahydrofuran (THF), dioxane, ether, or dimethoxyethane. The solution is added with an inert solvent solution of Grignard reagent (I) prepared from a corresponding halide under atmosphere of an inert gas and stirred under cooling or at room temperature for 30 minutes to several hours. Compound (III) can thus be prepared.

Step 2:

This is to protect the hydroxy group of Compound (III) with a suitable protective group such as acetyl group or methoxymethyl group. As to type of the protective group and condition for introducing the protective group, for example, "Protective Groups in Organic Synthesis," edited by P. G. M. Wuts and T. W. Greene, the 3rd edition, (1999) John Wiley & Sons, Inc. can be referred to.

Step 3:

This step can be performed by dissolving Compound (IV) and an ester of dichloroacetic acid in a solvent such as THF, dioxane, 1,2-dimethoxyethane, dimethylformamide (DMF), and dimethyl sulfoxide (DMSO), adding a base such as

sodium alkoxide, sodium hydride, or lithium diisopropylamide (LDA) to the solution under atmosphere of an inert gas, and stirring at room temperature or under heating for one hour to 24 hours.

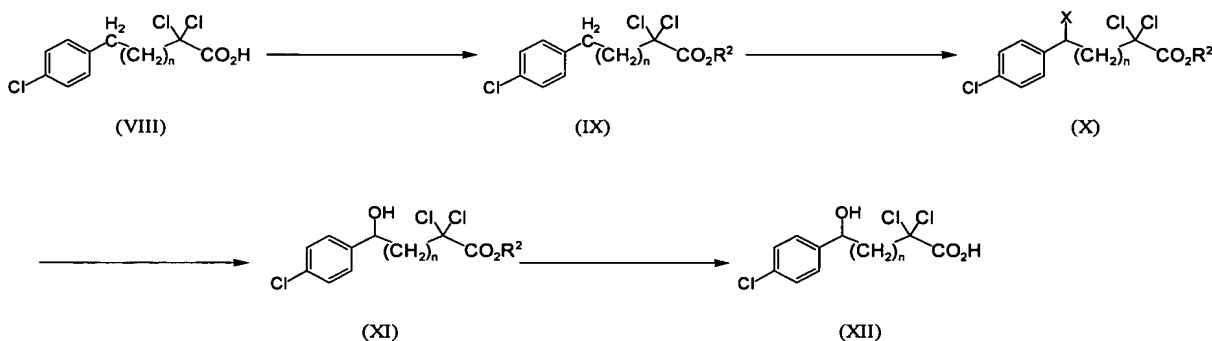
Step 4:

This step is to deprotect the protected hydroxy group of Compound (V). As to condition for deprotection of the hydroxy group, "Protective Groups in Organic Synthesis," P. G. M. Wuts and T. W. Greene, the 3rd edition, (1999) John Wiley & Sons, Inc. can be referred to. In some compounds, the deprotection can be achieved in the following step 5 simultaneously, and for those compounds, this step 4 can be omitted.

Step 5

Compound (VI) is dissolved in a solvent such as methanol, ethanol, THF, dioxane, or 1,2-dimethoxyethane. The solution is added with a base such as lithium hydroxide, sodium hydroxide, or potassium hydroxide, stirred under cooling or under heating for from one hour to 24 hours, and added with an acid such as hydrochloric acid so as to be acidic. The desired compound can thus be prepared.

<Preparation route 2>



Step 1:

Compound (IX) can be prepared by an esterification of Compound (VIII) according to an ordinary method. The esterification method is not particularly limited, and may be any appropriate method such as active esterification method, a mixed acid anhydride method, or a condensation method which are generally used.

Step 2:

Compound (IX) is dissolved in a solvent such as carbon tetrachloride,

cyclohexane, or benzene. The solution is added with a halogenating agent such as N-bromosuccinimide, stirred at room temperature or under heating for one hour to 24 hours. Compound (X) can thus be obtained. For promotion of the reaction, a radical initiator such as dibenzoyl peroxide or azobisisobutyronitrile can be added to the reaction mixture.

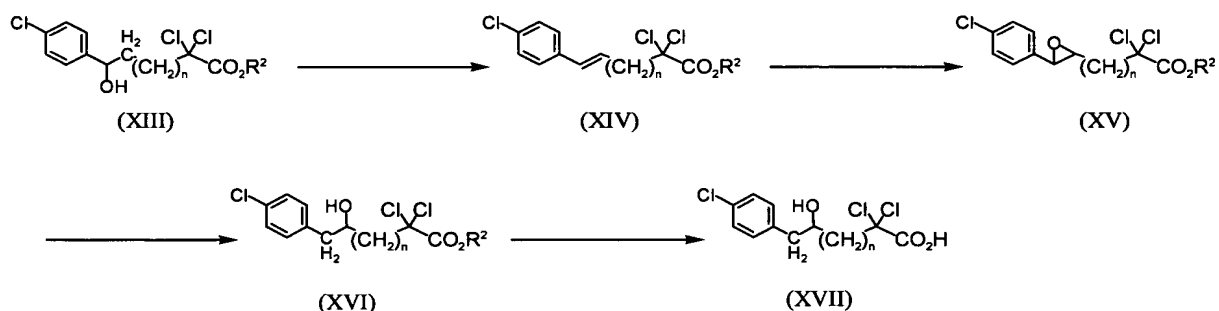
Step 3:

Compound (X) is dissolved in water or a mixed solvent of water and organic solvent such as acetone, THF, and DMF. The solution is added with a silver salt such as silver nitrate or silver perchlorate, or a base such as sodium hydrogen carbonate, and stirred under cooling or under heating for one hour to 24 hours. Compound (XI) can thus be obtained.

Step 4:

This step can be achieved by the same method as that of the step 5 of the preparation route 1.

<Preparation route 3>



Step 1:

Compound (XIII), without a solvent or being dissolved in a solvent such as toluene, acetone, or DMSO, is added with an acid such as sulfuric acid, phosphoric acid, oxalic acid, or p-toluenesulfonic acid and stirred under cooling or under heating for one hour to 24 hours. Compound (XIV) can thus be obtained

Step 2:

Compound (XIV) is dissolved in a solvent such as chloroform, methylene chloride, or diethyl ether. The solution or a mixed solution of the solution and aqueous sodium hydrogencarbonate solution is added with a peracid such as perbenzoic acid, 3-chloro perbenzoic acid, or trifluoroperacetic acid and stirred at

room temperature or under heating for one hour to 24 hours. Compound (XV) can thus be obtained

Step 3:

Compound (XV) is dissolved in a solvent such as THF, ethyl acetate, alcohols, or acetic acid. The solution is added with a catalyst such as palladium on carbon or Raney nickel and stirred at atmospheric pressure or positive pressure under hydrogen atmosphere, and under cooling or under heating for one hour to 24 hours. Compound (XVI) can thus be obtained

Step 4:

This step can be achieved by a similar method as that of the step 5 of the preparation route 1.

After the reactions of each of the aforementioned preparation routes from 1 to 3, post-treatment can be conducted according to an ordinary method, and the desired compound can be used as a starting material of the next step after an ordinary purification, if necessary.

The compounds of the present invention obtained through the aforementioned synthetic routes can be purified by ordinary purification methods such as recrystallization and column chromatography, if necessary. Further, if necessary, the compound of the present invention can be converted to any desired salts or solvates as mentioned above by an ordinary method. Methods for preparation of the compounds of the present invention are more specifically detailed in the examples of the specification. Accordingly, one of ordinary skill in the art can readily prepare any of the compounds according to the present invention by suitably choosing reagents, starting reaction materials, and reaction conditions by referring to the aforementioned general explanation of the preparation methods and specific explanations in the examples, and by optionally altering and modifying these methods.

As shown in the test examples described below, the compounds of the present invention or salts thereof exert potent reducing action of plasma glucose in vivo evaluation system. Therefore, the compounds of the present invention or salts thereof is useful as an active ingredient of a medicine for preventive and/or therapeutic treatment of diabetes, complications of diabetes, hyperlipemia, atherosclerosis and others. The medicine can be administered to mammals

including human and has an excellent characteristic feature that the medicine causes no weight gain or obesity.

The medicine of the present invention comprises as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a compound represented by the aforementioned general formula (1) (wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a physiologically acceptable protective group of hydroxyl group), a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof. As the medicine of the present invention, the aforementioned active ingredient, per se, can be used. Generally, however, a pharmaceutical composition comprising the aforementioned active ingredient and one or more pharmaceutical additives is preferred to be formulated for administration. As the medicine of the present invention, two or more of the aforementioned active ingredients can be used in combination.

Administration routes of the medicine of the present invention are not particularly limited, and the medicine can be administered through either oral administration or parenteral administration. As a pharmaceutical composition suitable for oral administration, either solid or liquid pharmaceutical composition may be used. As a pharmaceutical composition suitable for parenteral administration, examples include formulation forms such as injections, drip infusions, suppositories, external preparations, eye drops, nasal drops, ear drops, transdermal preparations, and transmucosal preparations.

Solid pharmaceutical compositions for oral administration can be prepared as tablets, granules, powders, or capsules according to an ordinary method, for example, after excipients are added to the aforementioned substance as an active ingredient, or after pharmaceutical additives such as binders, disintegrants, lubricants, coloring agents, and flavoring substance are further added, if necessary. As the pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include excipients such as lactose, sodium chloride, glucose, starch, microcrystalline cellulose, and silica; binders such as water, ethanol, propanol, simple syrup, gelatin liquid, hydroxypropylcellulose, methylcellulose, ethylcellulose, shellac, and polyvinylpyrrolidone; disintegrant such as agar powder, sodium laurylsulfate, and stearic acid monoglyceride; lubricants such as purified talc, stearates, borax, and polyethylene glycol; coloring agents such as β -carotene,

yellow ferric oxide, and caramel; flavoring substances such as sucrose and orange peel.

Liquid pharmaceutical compositions for oral administration can be prepared as liquids for oral administration, syrups, elixirs and others, by addition of one or more pharmaceutical additives such as flavoring substances, stabilizing agents, and preservatives to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include flavoring substances such as sucrose; stabilizing agents such as tragacanth; preservatives such as paraoxybenzoates.

Injections can be prepared as injections for subcutaneous, intravascular, or intravenous administrations by addition of one or more pharmaceutical additives such as stabilizing agents and isotonizing agents to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include stabilizing agents such as sodium pyrosulfite; isotonizing agents such as sodium chloride.

Suppositories can be prepared by addition of pharmaceutical additives such as carriers and surfactants to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include carriers such as polyethylene glycol and hard fat; surfactants such as polysorbate 80.

External preparations can be prepared as a liquid agent, a cream agent, a gel agent, or an ointment by addition of one or more pharmaceutical additives such as base agents, water-soluble polymers, solvents, surfactants, and preservatives to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include base materials such as liquid paraffin, white petrolatum, and purified lanoline; water-soluble polymers such as carboxy vinyl polymer; solvents such as glycerol and water; surfactants such as polyoxyethylene fatty acid esters; and preservatives such as paraoxybenzoates.

Eye drops can be prepared by addition of one or more pharmaceutical additives such as stabilizing agents, isotonizing agents, and preservatives to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used.

Examples include stabilizing agents such as sodium pyrosulfite and EDTA; isotonizing agents such as sodium chloride; and preservatives such as chlorobutanol.

Nasal drops can be prepared by addition of one or more pharmaceutical additives such as stabilizing agents, isotonizing agents, and preservatives to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include stabilizing agents such as sodium pyrosulfite and EDTA; isotonizing agents such as sodium chloride; and preservatives such as benzalkonium chloride.

Ear drops can be prepared by addition of one or more pharmaceutical additives such as stabilizing agents, isotonizing agents, and preservatives to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include stabilizing agents such as sodium pyrosulfite and EDTA; isotonizing agents such as sodium chloride; and preservatives such as benzalkonium chloride.

Patches can be prepared as hydrous patches, plaster-type patches and the like, by addition of one or more pharmaceutical additives such as adhesives, solvents, crosslinking agents, and surfactants to the aforementioned substance as an active ingredient according to an ordinary method. As pharmaceutical additives, those generally used in the art can be used. Examples include adhesives such as partially neutralized polyacrylic acid, sodium polyacrylate, 2-ethylhexyl polyacrylate, and styrene-isoprene-styrene block copolymer; solvents such as glycerol and water; crosslinking agents such as aluminum dihydroxide aminoacetate and dried aluminium hydroxide gel; and surfactants such as polyoxyethylene fatty acid esters.

The dose of the medicine of the present invention is not particularly limited, and may be suitably chosen depending on the age, body weight, and condition of a patient, the administration form, the administration route, number of the administration and others. Generally, 0.1 to 100 mg, as the weight of the aforementioned substance as an active ingredient, can be administered per a day for an adult. The medicine of the present invention can be administered orally or parenterally, once a day or a few times a day as divided portions.

Examples

The present invention will be explained more specifically with reference to examples. However, the present invention is not limited to the following examples.

Example 1

(1) Preparation of 10-bromo-1-(4-chlorophenyl)-5-decanol

Magnesium (591 mg, 24.31 mmol) was added in 5 ml of anhydrous THF, and the mixture was stirred at room temperature under argon atmosphere. The mixture was added with iodine (10 mg) and further stirred for 2 hours until brown color was almost disappeared. The reaction mixture was added dropwise with 10 ml of anhydrous THF solution of 4-(4-bromobutyl) chlorobenzene (6.02 g, 24.32 mmol) over 10 minutes. The mixture was stirred at room temperature for 3 hours from the end of the dropping to prepare a Grignard reagent.

6-Bromohexanal (4.79 g, 49.58 mmol) was dissolved in 10 ml of anhydrous THF, and the mixture was stirred under ice cooling. The mixture was added dropwise with the above prepared Grignard reagent over 10 minutes. The reaction mixture was warmed up to room temperature, and continued to be stirred for 18 hours.

After the reaction was completed, the reaction mixture was slowly added with 20 ml of purified water and 20 ml of saturated brine under ice cooling, and stirred for 20 minutes. The mixture was extracted with diethyl ether (50 mL, 100 mL, 20 mL×2). Subsequently, the extract was washed once with 20 ml of purified water and once with 30 ml of saturated brine, dried over sodium sulfate, and concentrated under reduced pressure to obtain 16.54 g of pale green oil as a crude product. The oil was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/ ethyl acetate = 10/1) to obtain the desired compound (3.14 g, yield 37.1 %) as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.67 (12H, m), 1.87 (2H, tt, J= 7, 7Hz), 2.59 (2H, t, J= 8Hz), 3.41 (2H, t, J= 7Hz), 3.58 (1H, m), 7.10 (2H, d, J= 8Hz), 7.24 (2H, d, J= 8Hz).

(2) Preparation of 5-acetoxy-10-bromo-1-(4-chlorophenyl)decane

10-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-5-decanol (3.14 g, 9.03 mmol), 4-dimethylaminopyridine (111 mg, 0.903 mmol), and pyridine (3.97 g, 18.1 mmol) were dissolved in 50 ml of dichloromethane. The solution was cooled with ice,

stirred for 10 minutes, and then added dropwise with dichloromethane solution (50 ml) of acetyl chloride (851 mg, 10.8 mmol) over 10 minutes. The solution was further stirred at room temperature for 3 hours after the dropping was completed.

After the reaction was completed, the reaction mixture was slowly added with 20 mL of 2 mol/L hydrochloric acid and 20 mL of saturated brine under ice cooling, and stirred for 5 minutes. After the organic layer was extracted, aqueous layer was further extracted twice, each with 100 mL of chloroform. The extracts were combined, washed once with 30 ml of purified water and once with 30 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 4.33 g of pale yellow oil as a crude product. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (eluent n-hexane/ethyl acetate=20/1) to obtain the desired compound (3.50 g, yield 99.4%) as colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.65 (12H, m), 1.84 (2H, tt, $J=7$, 7Hz), 2.02 (3H, s), 2.56 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.39 (2H, t, $J=7$ Hz), 4.85 (1H, m), 7.08 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.24 (2H, d, $J=8$ Hz).

(3) Preparation of methyl 8-acetoxy-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate

5-Acetoxy-10-bromo-1-(4-chlorophenyl)decane (3.50 g, 8.97 mmol) was dissolved in 50 mL of DMF, and stirred under argon atmosphere at room temperature. The solution was added with methyl dichloroacetate (5.14 g, 35.9 mmol) and cooled with ice. The solution was added with sodium hydride (1.50 g, 35.9 mmol) as one portion, stirred for one hour, and further stirred at room temperature for 36 hours.

The reaction mixture was slowly added with 20 mL of saturated brine under ice cooling, and stirred for 5 minutes. The mixture was further added with 80 mL of water, extracted three times, each with 50 mL of diethyl ether. Subsequently, the extract was washed once with 50 mL of purified water and once with 50 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 6.24 g of pale yellow oil as a crude product. The crude product was purified by silica gel flash column chromatography (eluent n-hexane/ethyl acetate=20/1) to obtain the desired compound (1.43 g, yield 35.5 %) as colorless oil. $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.42 (6H, m), 1.46-1.66 (8H, m), 2.03 (3H, s), 2.40 (2H, m), 2.57 (2H, t, $J=8$ Hz), 3.89 (3H, s), 4.85 (1H, m), 7.09 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.23 (2H, d, $J=9$ Hz).

(4) Preparation of 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-8-hydroxydodecanoic acid

Methyl 8-acetoxy-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate (1.43 g, 3.17 mmol) was dissolved in 40 mL of methanol, and stirred under ice cooling. The solution was added with 2 mol/L aqueous lithium hydroxide solution (15.9 mL, 31.7 mmol), stirred for 15 minutes, and further stirred at room temperature for 20 hours.

After the reaction was completed, the reaction mixture was added dropwise with 20 mL of saturated brine and 20 mL of 2 mol/L hydrochloric acid under ice cooling so as to be acidic, and then extracted three times, each with 100 mL of chloroform. Subsequently, the extract was washed once with 50 mL of purified water and once with 50 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 1.68 g of pale yellow oil as a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent chloroform/methanol=20/1- 2/1) to obtain the desired compound (749 mg, yield 59.7 %) as pale yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.77 (14H, m), 2.43 (2H, m), 2.58 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$), 3.67 (1H, br), 7.09 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

Example 2

(1) Preparation of 10-bromo-1-(4-chlorophenyl)-3-decanol

Magnesium (1.07 g, 44.0 mmol) was added in 20 ml of anhydrous THF, and the solution was stirred at room temperature under argon atmosphere. The solution was added with iodine (10 mg) and further stirred for 2 hours until brown color almost disappeared. The reaction mixture was slowly added with 20 ml of anhydrous THF solution of 4-(2-bromoethyl) chlorobenzene (9.62 g, 43.8 mmol). The mixture was stirred for 3 hours to prepare a Grignard reagent.

8-Bromo-1-octanal (10.27 g, 49.6 mmol) was dissolved in 30 ml of anhydrous THF under argon atmosphere, and the solution was stirred under ice cooling. The solution was added dropwise with the above prepared Grignard reagent over 15 minutes. The reaction mixture was warmed up to room temperature, and continued to be stirred for 16 hours.

After the reaction was completed, the reaction mixture was slowly added with 20 ml of purified water and 20 ml of saturated brine under ice cooling, and stirred for 20 minutes. The mixture was extracted twice, each with 100 mL of

diethyl ether. Subsequently, the extract was washed once with 30 ml of purified water and once with 30 ml of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 16.54 g of pale green oil as a crude product. The oil was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/ethyl acetate = 8/1-4/1) to obtain the desired compound (5.85 g, yield 38.3 %) as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.76 (12H, m), 1.80-1.88 (2H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 2.70-2.81 (1H, m), 3.40 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 3.51-3.66 (1H, m), 7.12 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

(2) Preparation of 3-acetoxy-10-bromo-1-(4-chlorophenyl)decane

10-Bromo-1-(4-chlorophenyl)-3-decanol (5.85 g, 16.8 mmol) was dissolved in 50 ml of dichloromethane. The solution was cooled with ice, added with 4-dimethylaminopyridine (205 mg, 1.68 mmol) and pyridine (7.38 g, 33.62 mmol), and stirred for 10 minutes. The solution was added dropwise with dichloromethane solution (50 ml) of acetyl chloride (1.58 g, 20.13 mmol) over 5 minutes, and the mixture was stand with stirring for 20 minutes, and further stirred at room temperature for 30 minutes.

After the reaction was completed, the reaction mixture was slowly added with 20 mL of 2 mol/L hydrochloric acid and 20 mL of saturated brine under ice cooling, and stirred for 5 minutes. The mixture was extracted twice, each with 200 mL of ethyl acetate. Subsequently, the extract was washed once with 30 ml of purified water and once with 30 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 7.02 g of pale yellow oil as a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/ethyl acetate=20/1) to obtain the desired compound (5.17 g, yield 78.8 %) as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.60 (10H, m), 1.76-1.89 (4H, m), 2.04 (3H, s), 2.51-2.68 (2H, m), 3.40 (2H, t, $J = 7\text{Hz}$), 4.86-4.94 (1H, m), 7.10 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.24 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

(3) Preparation of methyl 10-acetoxy-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate

3-Acetoxy-10-bromo-1-(4-chlorophenyl)decane (5.17 g, 13.26 mmol) was dissolved in 50 mL of DMF, and stirred under argon atmosphere at room temperature. The solution was added with methyl dichloroacetate (5.69 g, 39.80

mmol), stirred for 10 minutes, and further stirred at -10°C for 10 minutes. The solution was rapidly added with sodium hydride (1.74 g, 39.79 mmol), stirred for one hour, and further stirred at room temperature for 15 hours.

After the reaction was completed, the reaction mixture was slowly added with 20 mL of saturated brine under ice cooling, and stirred for 5 minutes. The mixture was extracted twice, each with 200 mL of diethyl ether. Subsequently, the extract was washed once with 30 mL of purified water and once with 30 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain 6.39 g of pale yellow oil as a crude product. The crude product was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/ethyl acetate=20/1) to obtain the desired compound (1.68 g, yield 28.0 %) as pale yellow oil. ¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.22-1.65 (12H, m), 1.76-1.92 (2H, m), 2.04 (3H, s), 2.37-2.46 (2H, m), 2.50-2.66 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.86-4.96 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 9Hz), 7.24 (2H, d, J = 9Hz).

(4) Preparation of 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-10-hydroxydodecanoic acid

Methyl 10-acetoxy-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate (1.68 g, 3.72 mmol) was dissolved in 40 mL of methanol, and stirred under ice cooling. The solution was added with 2 mol/L aqueous lithium hydroxide solution (18.6 mL, 37.2 mmol), stirred for 10 minutes, and further stirred at room temperature for 16 hours.

After the reaction was completed, the reaction mixture was added dropwise with 20 mL of saturated brine and 20 mL of 2 mol/L hydrochloric acid under ice cooling so as to be acidic, and extracted three times, each with 150 mL of chloroform. Subsequently, the extract was washed once with 30 mL of purified water and once with 30 mL of saturated brine, dried over sodium sulfate, and then concentrated under reduced pressure to obtain as a crude product 1.68 g of pale yellow oil.

The oil was purified by silica gel column chromatography (eluent chloroform/methanol=10/1-2/1). The fraction containing the desired compound was concentrated under reduced pressure, and the residue was dissolved in 300 mL of chloroform. The solution was washed with mixed solution of 30 mL of saturated brine and 30 mL of 2 mol/L hydrochloric acid, and subsequently, washed once with 50 mL of purified water and once with 50 mL of saturated brine. The solution was dried over sodium sulfate and concentrated under reduced pressure to obtain 1.32 g of colorless oil as a crude product. The oil was added with n-hexane for

crystallization to obtain 1.30 g of white crystalline powders. The crude crystals were recrystallized from a mixed solvent of ethyl acetate-n-hexane to obtain the desired compound (1.00 g, yield 67.9%) as white crystalline powders

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.26-1.52 (10H, m), 1.54-1.63 (2H, m), 1.71-1.79 (2H, m), 2.41-2.47 (2H, m), 2.60-2.69 (1H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 3.67 (1H, br), 7.12 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.25 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

Example 3

(1) Preparation of methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate

2,2-Dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoic acid (47.3 g, 124.5 mmol) was dissolved in 1000 ml of methanol. The solution was added with sulfuric acid (6.10 g, 62.19 mmol), and heated under reflux for 24 hours.

After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure, and added with 500 mL of chloroform and 500 mL of water, and the organic layer was separated. The aqueous layer was further extracted with chloroform (100 mL \times 3). The organic layers were combined, washed with water (200 mL), dried over anhydrous sodium sulfate, and then evaporated under reduced pressure to obtain a crude product of the desired compound (47.35 g, yield 96.6 %) as pale yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.40 (12H, m), 1.51-1.62 (4H, m), 2.41 (2H, m), 2.56 (2H, t, $J = 8\text{Hz}$), 3.89 (3H, s), 7.10 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 7.23 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

(2) Preparation of methyl 12-bromo-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate

The crude methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate (47.25 g, 120.0 mmol) was dissolved in 500 ml of carbon tetrachloride. The solution was added with N-bromosuccinimide (22.42 g, 126.0 mmol) and 2,2-azoisobutyronitrile (39.4 mg, 0.24 mmol) and heated under reflux with stirring under argon atmosphere for one hour. After cooling, the reaction mixture was concentrated under reduced pressure. The residue was dissolved in 800 mL of ethyl acetate. The solution was washed with water (200 mL \times 3) and saturated brine (200 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to obtain a crude product of the desired compound (57.35 g, quantitative) as pale yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.62 (14H, m), 2.10 (1H, m), 2.24 (1H, m), 2.41 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.90 (1H, t, $J = 7\text{Hz}$), 7.30 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.33 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

(3) Preparation of methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-12-hydroxydodecanoate

The crude methyl 12-bromo-2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) dodecanoate (57.35 g, 120.0 mmol) was dissolved in a mixed solvent of acetone (1000 mL) and water (200 mL). The solution was added dropwise with 40 % aqueous silver perchlorate (68.4 mL, 132 mmol) over 10 minutes at room temperature, and stirred at room temperature for 90 minutes after the dropping was completed. The reaction mixture was added with 200 mL of saturated brine, stirred for 30 minutes, and the insoluble solids were removed by filtration. Acetone was removed from the filtrate under reduced pressure, and the residue was combined with 500 mL of ethyl acetate that was used for washing the insoluble solids. Then, the organic layer was separated. The aqueous layer was further extracted with ethyl acetate (200 mL×2), and the organic layer was washed with water (200 mL) and saturated brine (200 mL). The resulting organic layer was dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/acetone=8/1-2/1) to obtain the desired compound (28.97 g, yield 58.9%) as pale yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.44 (12H, m), 1.51-1.83 (4H, m), 2.40 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.65 (1H, br), 7.27 (2H, d, J = 6Hz), 7.32 (2H, d, J = 6Hz).

(4) Preparation of 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-12-hydroxydodecanoic acid

Methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-12-hydroxydodecanoate (28.88 g, 70.48 mmol) was dissolved in 300 mL of methanol, added with 2 mol/L aqueous lithium hydroxide solution (70.5 mL, 141 mmol) and stirred at room temperature for one hour. After methanol was evaporated under reduced pressure from the reaction mixture, the mixture was added with 200 mL of water and added dropwise with 2 mol/L hydrochloric acid under ice cooling so as to be acidic.

The mixture was added with 800 mL of a mixed solvent of chloroform-methanol (10:1), and the organic layer was separated. The aqueous layer was further extracted with a mixed solvent of chloroform-methanol (10:1) (200 mL×3). The organic layer was washed with water (100 mL) and saturated brine (100 mL), and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to obtain colorless oil. The oil was added with a seed crystal, and dried under stirring under reduced pressure to obtain a crude product of the desired compound (27.80 g) as white crystalline powders. The powders were

recrystallized from a mixed solvent of diethyl ether-n-hexane to obtain the desired compound (16.00 g, yield 57.4%) as white crystalline powders.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.22-1.45 (12H, m), 1.57 (2H, m), 1.68 (1H, m), 1.78 (1H, m), 2.45 (2H, m), 4.03-5.01 (1H, br), 4.70 (1H, dd, $J = 8, 6\text{Hz}$), 7.27 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$), 7.32 (2H, d, $J = 9\text{Hz}$).

Example 4

(1) Preparation of methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-dodecenoate

Methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-12-hydroxydodecanoate (8.89 g, 21.91 mmol) was dissolved in 300 ml of toluene. The solution was added with p-toluenesulfonic acid monohydrate (1.67 g, 8.78 mmol), and stirred at 80°C for 4 hours. The reaction mixture was washed with 200 mL of water and 10 ml of aqueous saturated sodium hydrogencarbonate. The aqueous layer was further extracted with 100 mL of ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The extracts were purified by silica gel column chromatography (eluent: ethyl acetate/n-hexane = 1/1). The solvent was evaporated under reduced pressure to obtain the desired compound (8.38 g, yield 97.6%) as yellow oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.24-1.41 (8H, m), 1.42-1.51 (2H, m), 1.52-1.63 (2H, m), 2.14-2.25 (2H, m), 2.37-2.48 (2H, m), 3.89 (3H, s), 6.20 (1H, dt, $J = 16, 7\text{Hz}$), 6.32 (1H, d, $J = 16\text{Hz}$), 7.22-7.30 (4H, m).

(2) Preparation of methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11,12-epoxydodecanoate

Methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl) 11-dodecenoate (8.38 g, 21.39 mmol) was dissolved in 200 ml of chloroform. The solution was added with 3-chloroperbenzoic acid (7.38 g, 42.77 mmol) and stirred at room temperature for two hours. The reaction mixture was washed with 200 mL of 5 % aqueous sodium thiosulfate and 200 mL of saturated brine in order, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated under reduced pressure to obtain a residue (12.24 g) as pale yellow crystals. The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/chloroform = 1/9) to obtain the desired compound (8.30 g, yield 95.2%) as colorless oil.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.23-1.41 (8H, m), 1.42-1.62 (4H, m), 1.62-1.72 (2H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.89 (1H, td, $J = 6, 2\text{Hz}$), 3.58 (1H, d, $J = 2\text{Hz}$), 3.89 (3H, s),

7.16-7.22 (2H, d, J = 9Hz), 7.28-7.33 (2H, d, J = 9Hz).

(3) Preparation of methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-hydroxydodecanoate

Methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11,12-epoxydodecanoate (6.87 g, 16.85 mmol) was dissolved in 200 mL of ethyl acetate. The solution was added with 10% palladium on carbon catalyst (1.37 g) at -12°C, and stirred under hydrogen gas atmosphere at the same temperature for one hour. The palladium on carbon was removed by filtration, and the solids on the filter were washed with 60 mL of ethyl acetate. The filtrate was evaporated under reduced pressure to obtain a residue as colorless oil (6.89 g). The residue was purified by silica gel column chromatography (eluent n-hexane/ ethyl acetate =8/1-4/1) to obtain the desired compound (6.27 g, yield 90.8 %) as colorless oil.

¹H-NMR (CDCl₃) δ: 1.23-1.64 (14H, m), 2.36-2.46 (2H, m), 2.63 (1H, dd, J = 14, 8Hz), 2.79 (1H, dd, J = 14, 4Hz), 3.79 (1H, m), 3.89 (3H, s), 7.15 (2H, d, J = 8Hz), 7.28 (2H, d, J = 8Hz).

(4) Preparation of 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-hydroxydodecanoic acid

Methyl 2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-hydroxydodecanoate (4.62 g, 11.27 mmol) was dissolved in 25 mL of methanol. The solution was added dropwise with 2 mol/L aqueous lithium hydroxide solution (11.3 mL, 22.60 mmol) under ice cooling over about 5 minutes, and stirred at the same temperature for 30 minutes. The reaction mixture was added with 75 mL of saturated brine, and further added dropwise with 15 mL of 2 mol/L hydrochloric acid under ice cooling so as to be acidic, and then extracted with chloroform (50 mL, 20 mL×2). The organic layers were combined, washed with 100 mL of saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate, and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was added with 100 mL of n-hexane and the solution was stirred under ice cooling for crystallization. The crystals were removed by filtration, washed with n-hexane, and dried in the air to obtain 4.41 g of colorless crystalline powders. The crystals were recrystallized from a mixed solvent of ethyl acetate (5 mL)-n-hexane (40 mL) to obtain the desired compound (4.01 g, yield 89.9%) as colorless fine needles.

¹H-NMR (CDCl₃) δ : 1.24-1.42 (10H, m), 1.42-1.65 (4H, m), 2.38-2.48 (2H, m), 2.67 (1H, dd, J = 14, 8Hz), 2.81 (1H, dd, J = 14, 4Hz), 3.86 (1H, m), 7.15 (2H, d, J = 8 Hz), 7.27 (2H, d, J = 8Hz).

Test example 1

The compounds of the present invention and the aforementioned Compound A and pioglitazone hydrochloride each as a reference compound were subjected to the measurements of the actions of lowering plasma glucose, insulin, and triglyceride in vivo according to the following method (Metabolism, 48, pp34-40, 1999, Journal of Medicinal Chemistry, 44, pp2601-2611, 2001).

(1) Method for the measurement

C57BL/KsJ db/db mouse (Journal of Clinical Investigation, 85, pp 962-967, 1990) was used as an experimental animal, which was developed in The Jackson Laboratory (USA) and is known as a model animal with obesity, hyperlipemia, hyperinsulinemia, and insulin resistance.

Bloods were collected from seven weeks old db/db mice from their orbital sinus by using heparin-treated capillary tubes. After centrifugation of the bloods, plasma was collected and then subjected to measurements of concentrations of plasma glucose, insulin, and triglyceride to divide the animals. From the next day of the day of blood collection, the administrations of the compounds were started. The compounds were orally administered once a day for 14 days. On the 14th day, blood was collected from orbital sinus two hours after the administration of the compounds. Plasma was collected, and subjected to measurements of concentrations of plasma glucose, insulin, and triglyceride.

As to the concentrations of plasma glucose, each dose which gave a 25 % reduction of an average value obtained by the vehicle administration, which was set as 100 %, was calculated for the compound of the present invention and the reference compounds (ED₂₅) to be compared, for clarification of the ratio of effects of the compounds of the present invention and the reference compounds (Arzneimittel-Forschung, 40, pp156-162, 1990).

(2) Results

Table 1 shows the actions of the compounds of the present invention and the reference compounds for reduction of plasma glucose, insulin, and triglyceride. The results shown in Table 1 indicate that the compounds of the present invention give more potent actions for reduction of plasma glucose, insulin, and triglyceride than Compound A and pioglitazone hydrochloride.

Table 1 Reduction ratio of plasma glucose, insulin, and triglyceride

Examples	Dose (mg/kg)	Reduction rate of plasma glucose	Reduction rate of plasma insulin	Reduction rate of plasma triglyceride
Example 2(4)	3	44.4±17.0	-12.5±58.1	53.2±6.9
	10	66.6±4.1	39.1±21.3	54.1±5.5
	30	75.2±3.1	64.3±10.1	55.7±6.3
Example 3(4)	3	29.3±28.7	-2.8±46.6	23.2±24.7
	10	53.4±14.7	39.0±10.3	40.6±8.9
	30	74.5±3.0	61.7±18.5	25.8±24.7
Example 4(4)	3	35.0±21.2	-19.8±71.8	45.5±13.9
	10	65.2±8.0	20.3±24.9	58.8±3.7
	30	67.2±6.8	51.1±20.2	54.1±6.6
Compound A	1	-5.0±19.5	0.7±77.6	23.4±15.3
	3	25.4±17.7	7.4±18.7	27.5±17.5
	10	65.3±5.0	10.7±61.6	54.6±4.1
Pioglitazone hydrochloride	3	13.4±18.3	-24.7±119.3	9.4±15.9
	10	22.3±22.8	-18.7±52.5	25.4±16.9
	30	45.2±21.2	13.9±22.7	38.2±8.1

The compounds of the present invention were found to have the actions even at lower doses. Therefore, as for the plasma glucose reducing action, doses that induce the actions were compared by calculating ED₂₅ values. Ratios of the effects of the compounds of the present invention and the reference compounds on reduction of plasma glucose are shown in Table 2 as ED₂₅ values. Among the compounds of the present invention, the compound of Example 2 (4) gave the value of 0.6 mg/kg; and the compound of Example 4 (4) gave 1.1 mg/kg, whereas the compound A gave 2.8 mg/kg. These results revealed that the compounds of the present invention give 2.5 to 4.7 times more potent action for reduction of plasma glucose than compound A.

Table 2 Plasma glucose reducing action (ED₂₅)

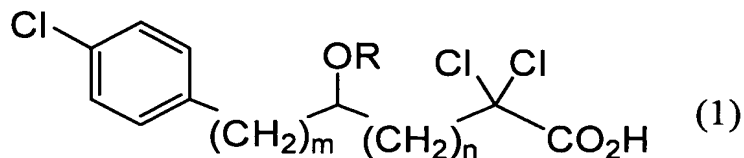
Examples	ED ₂₅ (mg/kg)
Example 2(4)	0.6
Example 3(4)	2.4
Example 4(4)	1.1
Compound A	2.8
Pioglitazone hydrochloride	8.3

Industrial Applicability

The compound represented by the aforementioned general formula (1), a salt thereof, or an ester thereof has potent reducing actions of blood glucose, plasma insulin, and triglyceride, and is useful as an active ingredient of a medicine that enables preventive and/or therapeutic treatment of diseases such as diabetes, complications of diabetes, hyperlipemia, and atherosclerosis, without causing weight gain or obesity.

What is claimed is:

1. A compound represented by the following general formula (1), a salt thereof, or an ester thereof:



wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a protective group of hydroxyl group.

2. The compound according to claim 1 wherein n+m is 9, a salt thereof, or an ester thereof.

3. A compound selected from the group consisting of
2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-10-hydroxydodecanoic acid and
2,2-dichloro-12-(4-chlorophenyl)-11-hydroxydodecanoic acid, a salt thereof, or an ester thereof.

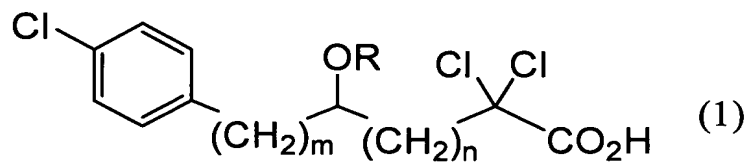
4. A medicine which comprises as an active ingredient a substance selected from the group consisting of a compound represented by the general formula (1) according to claim 1, a physiologically acceptable salt thereof, and a physiologically acceptable ester thereof, wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a physiologically acceptable protective group of hydroxyl group.

5. The medicine according to claim 4 for preventive and/or therapeutic treatment of a disease selected from the group consisting of hyperlipemia, atherosclerosis, diabetes, complications of diabetes, inflammation, and cardiopathy.

6. The medicine according to claim 4 or 5 in a form of a pharmaceutical composition which comprises the above substance as an active ingredient and a pharmaceutical additive.

ABSTRACT

A compound represented by the following general formula (1), a salt thereof, or an ester thereof:



wherein m represents an integer of 0 to 4, n represents an integer of 5 to 9, and R represents hydrogen atom or a protective group of hydroxyl group, which has reducing actions of blood glucose, plasma insulin, and triglyceride, and is useful for preventive and/or therapeutic treatment of diabetes, complications of diabetes, hyperlipemia and others.